

⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 3333444 A1

⑯ Int. Cl. 3:  
**A61K 9/00**

A 61 K 31/21  
A 61 L 15/06

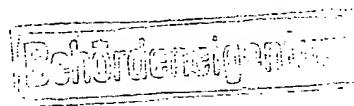
- ⑯ Aktenzeichen: P 33 33 444.7  
⑯ Anmeldetag: 16. 9. 83  
⑯ Offenlegungstag: 11. 4. 85

⑯ Anmelder:

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co  
Chemisch-pharmazeutische Fabrik, 2214  
Hohenlockstedt, DE

⑯ Erfinder:

Burghart, Kurt, 2211 Rosdorf, DE



⑯ Transdermales therapeutisches System für Arzneimittelwirkstoffe

Es wird ein transdermales therapeutisches System für Arzneimittelwirkstoffe, insbesondere Nitroglycerin, beschrieben, welches aus einer auf eine Schutzfolie aufgebrachten, den Wirkstoff und ein Überträgermedium enthaltenden Gelatinematrix, ggf. einem Haftmittel zur Befestigung des Systems auf der Haut, wenn es in Form eines Pflasters vorliegt, und ggf. einer Abziehschutzfolie besteht. Der Wirkstoff liegt in der Gelatinematrix aufgebracht auf einen festen, feinteiligen Träger mit großer Teilchenoberfläche vor. In einer bevorzugten Ausführungsform weist das System ferner auf der der Haut zugewandten Seite der polymeren Matrix einen dünnen Film aus einer lipophilen Substanz auf.

DE 3333444 A1

UEXKÜLL & STOLBERG  
PATENTANWÄLTE

BESELERSTRASSE 4  
D-2000 HAMBURG 52

DR. J.-D. FRHR. von UEXKÜLL  
DR. ULRICH GRAF STOLBERG  
DIPL.-ING. JÜRGEN SUCHANTKE  
DIPL.-ING. ARNULF HUBER  
DR. ALLARD von KAMEKE  
DR. KARL-HEINZ SCHULMEYER

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.  
Chemisch-pharmazeutische Fabrik  
Kieler Str. 11  
  
2214 Hohenlockstedt

September 1983  
(19989)

Transdermales therapeutisches System  
für Arzneimittelwirkstoffe

---

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System für Arzneimittelwirkstoffe aus einer auf eine Schutzfolie aufgebrachten, den Wirkstoff und ein Überträgermedium enthaltenden polymeren Matrix und ggf. einer Abziehschutzfolie, dadurch gekennzeichnet, daß die polymere Matrix aus Gelatine besteht und den Wirkstoff aufgebracht auf einen festen, feinteiligen Träger mit großer Teilchenoberfläche enthält.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Nitroglycerin ist.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der feste Träger feinteilige Kieselsäure mit einer BET-Oberfläche von 100 bis 600 m<sup>2</sup>/g ist.

4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der feste feinteilige Träger ein Metalloxid oder mikrokristalline Cellulose ist.
- 5
5. Transdermales therapeutisches System nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzfolie aus Aluminium besteht.
- 10 6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Abziehschutzfolie aus Aluminium besteht und ggf. mit der Schutzfolie verschweißt ist.
- 15 7. Transdermales therapeutisches System nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines Pflasters vorliegt und zu diesem Zweck ein Haftmittel zur Befestigung des Pflasters auf der Haut aufweist.
- 20
8. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Haftmittel zum Befestigen des Pflasters auf der Haut Gelatineleim ist.
- 25
9. Transdermales therapeutisches System nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich auf der der Haut zugewandten Seite auf der polymeren Matrix einen dünnen Film aus einer lipophilen Substanz aufweist.
- 30
10. Transdermales therapeutisches System nach den Ansprüchen 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Pflaster auf der der Haut zugewandten Seite im Zentrum einen dünnen Film aus einer lipophilen Substanz und außen ein Haftmittel aufweist.

5 Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System für Arzneimittelwirkstoffe. Derartige Systeme dienen der kontinuierlichen, dosierten Einbringung von Arzneimittelwirkstoffen, insbesondere von Nitroglycerin, in den Blutkreislauf.

10

Im Stand der Technik sind verschiedene Typen derartiger Systeme bekannt. Sie besitzen im allgemeinen als Kernstück ein den Wirkstoff enthaltendes mikroporöses Kunststoffreservoir. Dieses kann auf der der Haut zugewandten Seite mit einer mikroporösen Membran abgedeckt sein, deren Durchlässigkeit für den Wirkstoff geringer ist als diejenige des Reservoirs und die demgemäß als Steuermembran zur Wirkstoffdosierung dient. Bei einem weiteren bekannten Systemtyp befindet sich der Wirkstoff in porösen Mikrokapseln, die in ein druckempfindliches Klebmittel eingebracht sind und in unmittelbaren Kontakt mit der Haut gebracht werden. Ferner sind Systeme zur transdermalen Applikation von Arzneimittelwirkstoffen bekannt, bei denen der Wirkstoff aus der Kunststoffmatrix durch eine Übertragungsschicht, in der der Wirkstoff eine bestimmte Sättigungslöslichkeit besitzt, auf die Haut aufgebracht wird. In diesem Fall wird die Wirkstoffdosierung durch die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffes in der Übertragungsschicht reguliert.

20

Demgegenüber wird erfindungsgemäß ein System zur transdermalen Applikation von Arzneimitteln aus einer auf eine Schutzfolie aufgebrachten, den Wirkstoff und ein Überträgermedium enthaltenden polymeren Matrix und ggf. einer Abziehschutzfolie vorgeschlagen, welches dadurch gekenn-

zeichnet ist, daß die polymere Matrix aus Gelatine besteht und den Wirkstoff aufgebracht auf einen festen, feinteiligen Träger mit großer Teilchenoberfläche enthält.

5 Das erfindungsgemäße transdermaltherapeutische System eignet sich zur Applikation einer Vielzahl von Wirkstoffen (z.B. ätherische Öle, deren Wirkstoffe oder Fraktionen von ätherischen Ölen wie beispielsweise Myrtol oder Cineol), insbesondere solchen Wirkstoffen, die bei oraler Verab-  
10 reichung in der Leber in großem Ausmaß abgebaut werden und somit im Blutkreislauf nur beschränkt zur Verfügung stehen. Ohne diesen Sachverhalt aus den Augen zu verlieren und ohne den Schutzmfang beschränken zu wollen, soll die Erfindung der Einfachheit halber im folgenden anhand  
15 des besonders geeigneten Wirkstoffes Nitroglycerin beschrieben werden.

Grundlage des erfindungsgemäßen Systems ist die polymere Matrix aus hochmolekularer Gelatine, die den Wirkstoff und ein Überträgermedium für diesen Wirkstoff enthält und auf eine Schutzfolie aufgebracht ist. Die Schutzfolie soll die den Wirkstoff enthaltende Matrix sowohl vor äußeren Einwirkungen schützen als auch nach Innen die Stabilität des Systems bzw. des Wirkstoffes im System gewährleisten.  
25 Insbesondere ist hier zu erwähnen, daß die Schutzfolie den Schutz gegen Wasser von außen gewährleisten muß. Für diesen Zweck sind dünne Aluminiumfolien ganz besonders geeignet. Aber auch andere Materialien wie beispielsweise Polyethylenfolie, Teflonfolie oder Folien aus anderen  
30 synthetischen Polymeren, die für Feuchtigkeit und die Pflasterbestandteile weitgehend undurchlässig sind, können verwendet werden.

Die Verwendung von hochmolekularer Gelatine als Matrix zur Aufnahme des auf den Träger aufgebrachten Wirkstoffs

und des Überträgermediums hat den Vorteil, daß Gelatine besonders hautfreundlich ist. Außerdem ist Nitroglycerin in Gelatine frei beweglich, d.h. Nitroglycerin wird von den Gelatinemolekülen nicht festgehalten.

5

Als Nitroglycerinreservoir dient auf einen festen, feinteiligen Träger aufgebrachtes Nitroglycerin. Als Träger eignen sich besonders Feststoffe mit großer Oberfläche. Zu nennen sind hier insbesondere feinteilige Kieselsäuren, 10 wie sie beispielsweise unter der Bezeichnung AEROSIL im Handel sind. Geeignete Kieselsäureprodukte besitzen in der Regel eine BET-Oberfläche von 100 bis 600 m<sup>2</sup>/g, wie beispielsweise 300 m<sup>2</sup>/g (AEROSIL 300). Es können aber auch andere feste Träger verwendet werden. Als solche 15 kommen mikrokristalline Cellulose und Metalloxide wie insbesondere Titandioxid in Betracht.

Die Gelatinematrix enthält ferner ein Überträgermedium für den Wirkstoff, welches dazu dient, den Wirkstoff in konstanten Konzentrationen zur Resorption an die Haut 20 zu liefern. Die Konzentration des Wirkstoffs im Überträgermedium wird einerseits von der Löslichkeit des Wirkstoffs im Überträgermedium und andererseits vom Verteilungsgleichgewicht des Wirkstoffs zwischen festem Träger und Überträgermedium bestimmt. Grundsätzlich kann also das Einhalten. 25 von konstanten Konzentrationen im Überträgermedium durch zwei unterschiedliche Mechanismen erfolgen:

1. Der Wirkstoff liegt in gesättigter Form vor oder
- 30 2. der Wirkstoff steht im Verteilungsgleichgewicht mit dem festen Träger.

Je größer die Oberfläche des festen Trägers ist, umso schneller erfolgt die Gleichgewichtseinstellung und umso 35 konstanter ist demgemäß die Dosierung des Wirkstoffs.

Als Überträgermedien eignen sich Mischungen aus Wasser, Glycerin und 1,2- oder 1,3- Propylenglykol. Es können aber auch andere Mischungen verwendet werden. So kann beispielsweise Propylenglykol durch unterschiedliche 5 Polyethylenglykol-Typen ersetzt werden.

Wenn das erfindungsgemäße System in Form eines Pflasters hergestellt wird, sind auf der der Haut zugewandten Seite die Gelatinematrix sowie ggf. überstehende Bereiche der 10 Schutzfolie mit einem Haftmittel zur Befestigung des Pflasters auf der Haut versehen. Häufig genügt es auch, wenn nur der Randbereich des Pflasters, also beispielsweise die überstehenden Bereiche der Schutzfolie mit einem Haftmittel versehen sind.

15 Als Haftmittel können praktisch alle für Pflaster bekannten Kleber verwendet werden, vorausgesetzt, daß sie den Transport des Wirkstoffes aus der Gelatinematrix an die Haut nicht ungebührlich behindern. Besonders vorteilhaft ist 20 die Verwendung von Gelatineleim als Haftmittel, da beim Aufbringen von niedermolekularer Gelatine auf die hochmolekulare Gelatinematrix kein Bruch durch den Einsatz anderer Materialien auftritt. Hierdurch wird erreicht, daß zwischen Matrix und Haftmittel kein Diffusionsgefälle 25 und somit keine Anreicherung von Wirkstoffmolekülen in Haftmittel auftritt. Dies bedeutet in der Praxis, daß das Anfluten der Wirkstoffmoleküle beim Patienten langsam und unter sicherer Vermeidung hoher Plasmakonzentrations spitzen des Wirkstoffs geschieht.

30 In einer bevorzugten Ausführungsform befindet sich auf der der Haut zugewandten Seite der polymeren Matrix zusätzlich ein dünner Film aus einer lipophilen Substanz (wie z.B. Paraffin perliquidum, Miglyol, Silikonöl usw.). 35 Dieser Film, der beim Patienten im direkten Kontakt mit

der Haut steht, dient zweierlei Zwecken. Er ermöglicht das leichte Entfernen des Systems, insbesondere wenn es in Form eines Pflasters vorliegt, von der Haut und er hat eine zusätzliche Wirkstoffsteuerfunktion. So kann  
5 er beispielsweise die für einen schnellen Wirkungseintritt notwendige Initialdosis an Wirkstoff enthalten. Wenn das erfindungsgemäße System in Form eines Pflasters vorliegt, befindet sich der dünne Film aus der lipophilen Substanz im Zentrum der der Haut zugewandten Seite, während sich  
10 das Haftmittel außen um diesen Film herum (s. oben: Randbereich des Pflasters) befindet. Wenn allerdings als Haftmittel Gelatineleim verwendet wird, kann sich die Haftmittelschicht auch über die ganze der Haut zugewandten Seite der polymeren Matrix erstrecken. Der dünne Film aus einer  
15 lipophilen Substanz befindet sich dann auf der Haftmittelschicht und zwar auf der der Haut zugewandten Seite der Haftmittelschicht, wobei die Randbereiche des Pflasters nicht mit diesem dünnen Film aus der lipophilen Substanz bedeckt sein müssen.  
20 Das System kann zusätzlich zum Schutz gegen äußere Einflüsse im Zeitraum vor der Verwendung auf der gegebenenfalls klebenden (s. oben), der Haut zugewandten Seite mit einer Abziehschutzfolie versehen sein. Hierfür können alle bekannten Abziehschutzfolien verwendet werden, vorausgesetzt, daß sie nicht in eine unerwünschte Wechselwirkung mit den übrigen Systembestandteilen treten. Wenn die Schutzfolie aus Aluminium besteht, ist es besonders vorteilhaft, auch für die Abziehschutzfolie eine Aluminiumfolie zu verwenden,  
25 da diese dann miteinander verschweißt werden können. Von besonderer Bedeutung ist nämlich, daß das Pflasterinnere wasserdampfdicht verschlossen ist.  
30 Die Herstellung des erfindungsgemäßen Systems kann beispielsweise in der Weise erfolgen, daß man zunächst die

als Matrix dienende Gelatine mit Wasser kocht, dann den Träger mit dem aufgebrachten Wirkstoff und das Lösungsmittelgemisch zugibt, die erhaltene Masse ausgießt und trocknet. Gewünschtenfalls kann der dünne Film aus einer lipophilen Substanz jetzt oder später (s. unten) aufgebracht werden. Die so erhaltene Gelatineschicht wird in der gewünschten Größe zugeschnitten und auf Aluminiumfolie aufgebracht. Danach werden das Haftmittel und/oder der dünne Film aus lipphiler Substanz und ggf. die Abziehschutzfolie aufgebracht. Es ist auch möglich, daß der Wirkstoff in die Gelatinematrix in Form einer Lösung im Überträgermedium eingebracht wird. Selbstverständlich kann diese letztere Variante auch mit der zuerst genannten Variante kombiniert werden. Weitere Herstellungsvarianten liegen für den Fachmann auf der Hand.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System wird den Patienten so angelegt, daß ein guter Kontakt mit der Haut des Patienten sichergestellt ist. Dies kann beispielsweise in der Weise erfolgen, daß das erfindungsgemäße System mit einem normalen Heftpflaster oder einem Verband fixiert wird. Unter praktischen Gesichtspunkten, insbesondere wenn der Patient das erfindungsgemäße System selbst anwendet, ist es natürlich besonders vorteilhaft, wenn das erfindungsgemäße System in Form eines Pflasters vorliegt, das dann nur an der gewünschten Stelle auf der Haut des Patienten aufgebracht werden muß und durch das vorhandene Haftmittel selbst klebt.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand eines Beispiels für die Herstellung eines Systems zur transdermalen Applikation von Nitroglycerin näher erläutert.

Beispiel

Es wurde eine Verreibung aus 5 mg Nitroglycerin und 45 mg AEROSIL 300 V hergestellt. Weiterhin wurde eine Lösung von 10 mg Nitroglycerin in 390 mg einer Mischung aus 80% 5 1,2-Propylenglykol und 20% Wasser hergestellt. 400 mg Gelatine wurden mit Wasser gekocht. Dann wurden die her- gestellte Verreibung und die Nitroglycerinlösung in dem angegebenen Lösungsmittelgemisch unter gleichmäßigem Rühren zugegeben. Nach erfolgter guter Durchmischung wurde die 10 so erhaltene Masse zu einer 1,5mm dicken Schicht ausgegossen und anschließend getrocknet. Die getrocknete Schicht wurde dann auf Aluminiumfolie aufgebracht.

Das so hergestellte transdermale therapeutische System 15 wurde für Tierversuche an Schweinen eingesetzt, wobei eine gute und gleichmäßige Abgabe des Nitroglycerins fest- gestellt wurde. Die Befestigung erfolgte mit Heftpflaster.

Ka/voe/lsch

20

25

30

35